

氏 名	武田 泰輔
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 記 番 号	第 5853 号
学位授与年月日	平成 24 年 3 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	Oxidative Stress and Pteridine in Pediatric Asthma: Relationship to Exhaled Nitric Oxide (小児喘息患者における酸化ストレス及びプテリジン：呼気 NO との関連)
論文審査委員	主 査 新宅 治夫 教授 副 査 平田 一人 教授 副 査 藤本 繁夫 教授

論 文 内 容 の 要 旨

【目的】

喘息の病態が、気道の慢性炎症であることが明らかとなり、喘息患者の長期管理において、気道慢性炎症を的確に評価することが重要となってきた。近年、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) の上昇が気道の慢性炎症の指標として注目されている。NO の生成には、NO 合成酵素 (NOS) が補酵素としてビオプテリンを必要とし、フリーラジカルの生成にも関与していることが知られている。今回、小児喘息患者において FeNO の上昇に伴い、血液中酸化ストレス度、プテリジン代謝がどのように変化しているのか検討した。

【対象/方法】

対象は大阪市気管支喘息児健康回復キャンプの参加者で、追跡調査の同意を得られた学童とした。呼気 NO は、オフライン法により SIEVERS 社製 BIO 検体用化学発光一酸化窒素測定装置にて測定。活性酸素は血液中の酸化ストレス度 (d-ROMs) を (株) ウィスマー FRAS4 フリーラジカル自動測定装置にて測定。プテリジンは、血液中のネオプテリンとビオプテリン量を HPLC (島津 LC-10) にて測定。

【結果】

FeNO を定期的に測定している 77 名 (男 35 名、女 32 名) (年齢：8～12 歳) のぜん息患者において、非発作時に、のべ 98 名の d-ROMs 値と、のべ 65 名のプテリジン分析を行った。全観察期間中 (2010 年 8 月～2011 年 9 月) の FeNO と d-ROMs 値に有意な相関関係は認めなかったが、季節毎の解析にて、冬期測定した群では、正の相関関係を認めた ($p < 0.05$)。血中ビオプテリンとネオプテリン値は、FeNO の上昇している患者ほど低下する傾向を認めた。また多変量解析にて、FeNO 値と血清 IgE とに正の相関関係を認め ($p < 0.01$)、ビオプテリン値と血清 IgE とに負の相関関係 ($p < 0.05$) を認めた。

【考察】

FeNO が高い場合には、ビオプテリンが低下し、d-ROMs 値が上昇する傾向が見られた。活性型ビオプテリンの BH4 が低下すると NOS の 2 量体形成が阻害されフリーラジカルの ONOO⁻ を産生し、酸化ストレスが増し、気道炎症が進行する機序が考えられた。また、IgE が高値の患者で、FeNO が高く、ビオプテリン値が低くなる傾向を認められ、Th1 細胞と比べて、Th2 細胞優位の免疫状態であることが示唆された。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

喘息の病態が、気道の慢性炎症であることが明らかとなり、喘息患者の長期管理において、気道慢性炎症を的確に評価することが重要となってきた。近年、呼気中一酸化窒素濃度 (FeNO) の上昇が気道の慢性炎症の指標として注目されている。NO の生成には、NO 合成酵素 (NOS) が補酵素としてビオプテリンを必要とし、フリーラジカルの生成にも関与していることが知られている。今回、小児喘息患者において FeNO の上昇に伴い、血液中酸化ストレス度、プテリジン代謝がどのように変化しているのか検討した。

対象は大阪市気管支喘息児健康回復キャンプの参加者で、追跡調査の同意を得られた学童とした。呼気 NO は、オフライン法により SIEVERS 社製 BIO 検体用化学発光一酸化窒素測定装置にて測定。活性酸素は血液中の酸化ストレス度(d-ROMs)を(株)ウイスマーFRAS4 フリーラジカル自動測定装置にて測定。プテリジンは、血液中のネオプテリンとビオプテリン量を HPLC(島津 LC-10)にて測定した。

FeNO を定期的に測定している 67 名(男 35 名、女 32 名)(年齢：8～12 歳)のぜん息患者において、非発作時に、のべ 98 名の d-ROMs 値と、のべ 65 名のプテリジン分析を行った。全観察期間中(2010 年 8 月～2011 年 9 月)の FeNO と d-ROMs 値に有意な相関関係は認めなかったが、季節毎の解析にて、冬期測定した群では、正の相関関係を認めた($p<0.05$)。血中ビオプテリンとネオプテリン値は、FeNO の上昇している患者ほど低下する傾向を認めた。また多変量解析にて、FeNO 値と血清 IgE とに正の相関関係を認め($p<0.01$)、ビオプテリン値と血清 IgE とに負の相関関係($p<0.05$)を認めた。

FeNO が高い場合には、ビオプテリンが低下し、d-ROMs 値が上昇する傾向が見られた。活性型ビオプテリンの BH4 が低下すると NOS の 2 量体形成が阻害されフリーラジカルの ONOO⁻を産生し、酸化ストレスが増し、気道炎症が進行する機序が考えられた。また、IgE が高値の患者で、FeNO が高く、ビオプテリン値が低くなる傾向を認められ、Th1 細胞と比べて、Th2 細胞優位の免疫状態であることが示唆された。

本研究は、小児喘息患者において酸化ストレスが増し気道炎症が進行する機序を FeNO 値、IgE 値、プテリジン値の変化から、Th1 細胞と比べて Th2 細胞優位の免疫状態にある可能性を明らかにしたものであり、小児気管支喘息における病態解明と治療法の向上に寄与する点が大であると考えられた。よって本研究者は博士(医学)の学位を授与されるに値するものと判定された。